






**PROCESS FOR PRODUCING PYRAZOLOPYRIMIDINONES AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SUCH COMPOUNDS**

Patent number: HU61312
Publication date: 1992-12-28
Inventor: BELL ANDREW SIMON; BROWN DAVID; TERRETT
NICHOLAS KENNETH
Applicant: PFIZER
Classification:
- **International:** C07D487/04; A61K31/635
- **European:** C07D487/04
Application number: HU19910002061 19910620
Priority number(s): GB19900013750 19900620

Also published as:

 EP0463756 (A1)
 LU90360 (A9)
 JP6041133 (A)
 IE912094 (A1)
 FI913017 (A)

more >>

Abstract not available for HU61312

Abstract of corresponding document: **EP0463756**

Compounds of the formula: <CHEM> wherein R<1> is H, C1-C3 alkyl, C3-C5 cycloalkyl or C1-C3 perfluoroalkyl; R<2> is H, C1-C6 alkyl optionally substituted by OH, C1-C3 alkoxy or C3-C6 cycloalkyl, or C1-C3 perfluoroalkyl; R<3> is C1-C6 alkyl, C3-C6 alkenyl, C3-C6 alkynyl, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 perfluoroalkyl or (C3-C6 cycloalkyl)C1-C6 alkyl; R<4> taken together with the nitrogen atom to which it is attached completes a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N-(R<6>)-piperazinyl group; R<5> is H, C1-C4 alkyl, C1-C3 alkoxy, NR<7>R<8>, or CONR<7>R<8>; R<6> is H, C1-C6 alkyl, (C1-C3 alkoxy) C2-C6 alkyl, hydroxy C2-C6 alkyl, (R<7>R<8>N)C2-C6 alkyl, (R<7>R<8>NCO)C1-C6 alkyl, CONR<7>R<8>, CSNR<7>R<8> or C(NH)NR<7>R<8>; R<7> and R<8> are each independently H, C1-C4 alkyl, (C1-C3 alkoxy)C2-C4 alkyl or hydroxy C2-C4 alkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof, are selective cGMP PDE inhibitors useful in the treatment of cardiovascular disorders such as angina, hypertension, heart failure and atherosclerosis.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 2061/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 20.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
9013750.6 1990. 06. 20. GB

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 01. 29.

(11) Lajstromszám:

218 945 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 487/04
A 61 K 31/635
A 61 P 9/00

(72) Feltalálók:

Bell, Andrew Simon, Deal, Kent (GB)
dr. Brown, David, North Canterbury, Kent (GB)
dr. Terrett, Nicholas Kenneth, Deal, Kent (GB)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

Pirazolo-pirimidinon-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, eljárás a vegyületek és a készítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű pirazolo-pirimidinon-származékok, előállításuk, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,

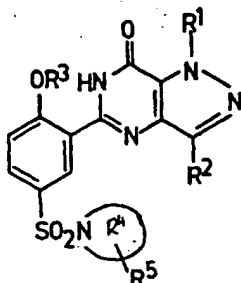
R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, egy pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,

R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport –,

valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és előállításuk. A találmány szerinti vegyületek szelektív cGMP PDE-inhibitorok, és ezáltal a szív-, érrendszeri megbetegedések kezelésére alkalmasak.



(I)

A találmány tárgya pirazolo[4,3-d]piridin-7-onok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárás ezek előállítására.

A találmány szerinti pirazolo[4,3-d]piridin-7-onok hatásos és szelektív ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát-foszfodiészteráz (cGMP PDE)-inhibitorok, melyek számos gyógyászati területen hasznosak, beleértve a különböző szív-, érrendszeri megbetegedések, például angina, magas vérnyomás, szívelégtelenség és ateroszklerózis kezelését.

A találmány szerinti vegyületek a cGMP PDE-k gátlásában nagyobb fokú szelektivitást mutatnak, mint a ciklusos adenozin-3',5'-monofoszfát-foszfodiészterázok (cAMP PDE), és ennek a szelektív PDE-gátlásnak a következményeképpen megnőnek a cGMP-szintek, és ez viszont hasznos trombocitaantiaggregációs hatásban, antivazospasztikus és értágító hatásban nyilvánul meg, valamint fokozza az endothelium eredetű relaxálófaktor hatását (EDRF) és a nitro értágítók hatását. Így a vegyületek számos rendellenesség kezelésére alkalmasak, beleértve a stabil és nem stabil és változó (Prinzmetal) anginát, magas vérnyomást, vértolulós szívelégtelenség, ateroszklerózis, csökkent véredény-tágulás, például posztperkutánusz transzluminális koszorúér-érplasztika (post-PTCA), perifériás érbetegség, szélütés, bronchitisz, krónikus asztma, allergiás asztma, allergiás nátha, glaukóma és bélmozgás rendellenességeivel jellemzett betegségek, például túlérzékenybél-szindróma (IBS).

A 0201188 számú európai szabadalmi bejelentésben bizonyos pirazolo[4,3-d]piridin-7-onok mint adenozin-receptor-antagonisták és PDE-inhibitorok szerepelnek, melyek szívelégtelenséggel kapcsolatos szív-, érrendszeri rendellenességek kezelésére használhatók. Ezek a vegyületek azonban nem különösebben hatásos PDE-inhibitorok, sem nem szelektív cGMP PDE-inhibitorok.

Az (I) általános képletben, mellyel a találmány szerinti vegyületek jellemezhetők,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R² jelentése adott esetben hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-csoport,

R³ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos alkenilcsoport,

R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, egy pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű,

R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸ általános képletű csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(2-6 szénatomos alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸ csoport;

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

valamint előállítjuk a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit is.

Ha egyébként nem tüntetjük fel, akkor a fenti definícióban, amennyiben az alkilcsoportok három vagy több

szénatomot tartalmaznak, akkor lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak. Ezenkívül a 4 vagy több szénatomos alkenilcsoportok vagy a 3 szénatomos alkoxycsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus centrummal rendelkeznek, és így enantiomerek vagy diasztereomerek formájában fordulhatnak elő. A találmány kiterjed mind az elegyekre, mind az egyes izomerekre.

Az (I) általános képletű vegyületek tautomer formában is léteznek, és a találmány ezen elegyekre és tautomerekre külön-külön is kiterjed.

A találmányhoz tartoznak továbbá a biológiai tanulmányozásra alkalmas radiojelzett (I) általános képletű vegyületszármazékok is.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói egy bázikus centrummal savaddíciós sókat képezhetnek gyógyászatilag elfogadható savakkal. Ilyenek a hidroklorid-, hidrobromid-, szulfát- vagy hidrogén-szulfát-, foszfát- vagy hidrogén-foszfát-, acetát-, citrát-, fumarát-, glükonát-, laktát-, maleát-, szukcinát- és tartarát-sók. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható fém sókat is képezhetnek, különösen alkálifém sókat bázisokkal. Ilyenek a nátrium- és káliumsók.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös csoportja, ahol R¹ jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport; R² jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy metoxycsoporttal szubsztituált, R³ jelentése 2-3 szénatomos alkil- vagy allilcsoport, R⁴ a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, piperidino- vagy 4-N-(R⁶)-piperazinil-csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, NR⁷R⁸ vagy CONR⁷R⁸; R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, hidroxil-(2-3 szénatomos alkil)-, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸; és R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportja, ahol R¹ metilcsoportot, R² n-propil-csoportot, R³ etil-, n-propil- vagy allilcsoportot jelent, és R⁴ a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R⁶)-piperazino-csoport; R⁵ jelentése hidrogénatom, R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy 2-hidroxil-etil-csoport.

Különösen előnyösek a találmány szerinti alábbi vegyületek:

5-[2-allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-(piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-[4-(2-propil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-[4-(2-hidroxil-etil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

1-metil-5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on; és

5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-on.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^4 és R^5 jelentése a fenti.

A reakciót általában szobahőmérsékleten, előnyösen oldószer, például 1–3 szénatomos alkanol jelenlétében végezzük, és a HY képletű sav mellékterméket (III) általános képletű vegyület feleslegével kötjük meg.

A (II) általános képletű vegyületeket (IV) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti, oly módon, hogy az SO_2Y csoport, ahol Y jelentése a fenti, aromás gyűrűbe történő bevezetésére alkalmas ismert módszereket alkalmazunk, például Y jelentése klóratom, és klór-szulfonsavat reagáltatunk $0^\circ C$ hőmérsékleten vagy annak közelében.

Ha R^3 olyan csoport, amely a klór-szulfonilezési körülmények között lehasadásra hajlamos, például az allil-csoport, akkor ezt a csoportot a szintézis utolsó lépésében lehet bevezetni a molekulába. Így a (IV) általános képletű fenolt, ahol R^3 jelentése hidrogénatom, R^1 és R^2 jelentése a fenti, és amelyet a 25. példa szerint az O-allil analóg palládium segítségével történő lehasításával állíthatunk elő, klór-szulfonilezzük, és (II) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése klóratom, R^3 jelentése hidrogénatom és R^1 és R^2 jelentése a fenti. A kapott (II) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő (III) általános képletű aminnal reagáltatjuk, és (I') általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 , R^2 , R^4 és R^5 jelentése a fenti, melyet végül O-alkilezünk, és így (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott. Az alkilezést ismert körülmények között megfelelő alkil-halogeniddel, például allil-bromiddal végezhetjük, bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, oldószerben, például 2-butanonban, a reakcióelegy refluxhőmérsékletén. Az alkilezést ismert Mitsunobu-féle reakciókörülmények között végezhetjük.

Más (IV) általános képletű vegyületek esetén, melyek a klór-szulfonilezési reakciókörülményekkel inkompatibilisek, például ha R^2 hidroxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, a hidroxilcsoportot acilcsoporttal, például acetil- vagy benzoilcsoporttal védhetjük. A védőcsoportot azután az utolsó szintézislépésben ismert bázikushidrolízis-körülmények között eltávolítjuk, és olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R^2 hidroxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti. Ez utóbbi vegyületeket melléktermékként is kaphatjuk, a megfelelő alkoxi-analógokat klór-szulfonilezzük, azaz olyan (IV) általános képletű vegyületeket, ahol R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkoxi-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, majd a nyerterméket a kívánt (III) képletű aminnal reagáltatjuk a 48. példa szerint.

A (IV) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti, hogyha pirimidinongyűrű-képződés ismert ciklizálási módszere szerint járunk el. Így például az (V) általános képletű vegyület ciklizálását úgy végezhetjük, hogyha ez utóbbit bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal kezeljük, adott esetben hidrogén-peroxid jelenlétében, etanol-víz közegben, refluxhőmérsékleten, 2–40 óra hosszát. Ilyen körülmények között a hasonló (VI) általános képletű nitrilt is használhatjuk a (IV) általános képletű vegyület prekursoraként, ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti.

Egy másik ciklizálási módszerben a (IV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (V) általános képletű vegyületet polifoszorsavval kezelünk $140^\circ C$ hőmérsékleten vagy annak közelében, 6–18 óra hosszát.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületeket (VII) és (VIII) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, ha ez utóbbiakat (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R^3 és Y jelentése a fenti.

A reakciót rendszerint (IX) általános képletű vegyület feleslegében hajtjuk végre, alifás terciér amin, például trietil-amin feleslegében, hogy ily módon kössük meg a HY képletű savas mellékterméket, adott esetben katalizátor, például 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében, inert oldószerben, például diklór-metánban, $0-25^\circ C$ hőmérsékleten, 2–6 óra hosszát.

A (III) általános képletű aminok a (VII) és (VIII) általános képletű amino-pirazolok és a (IX) általános képletű acil-halogenidek amennyiben nem hozzáférhetők a kereskedelembe, előállíthatók ismert szintetikus eljárásokkal az irodalomnak megfelelően könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból, standard reagensek és reakciókörülmények alkalmazásával.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek, ahol R^4 gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R^6)-piperazino-csoport, és R^6 jelentése a fenti, a hidrogénatomot kivéve, a megfelelő 4-N-szubsztituálatlan piperazinanalógból közvetlenül állítható elő, azaz olyan (I) általános képletű vegyületből, ahol R^6 hidrogénatomot jelent, és ismert szintetikus úton járunk el.

A fenti reakciók teljesen konvencionálisak, és a használt reagenseket és a reakciókörülményeket is megtalálhatjuk tankönyvekben. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a fentiektől el lehet térni, és akkor is az (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

A vegyületek biológiai aktivitását a következő teszt-módszerekkel határoztuk meg.

Foszfodiészteráz-hatás

A cGMP iránti és a cAMP PDE-k iránti affinitást IC_{50} -értékeik meghatározásával becsüljük meg (az enzimhatás 50%-os gátlásához szükséges inhibitor koncentrációja). A PDE-enzimeket nyúltrombocitákból izoláljuk, valamint patkányveséből lényegében W. J. Thompson és munkatársai (Biochem., 1971, 10, 311) módszere szerint. A kalcium/kalmodulin (Ca/CAM) függő cGMP PDE és a cGMP-gátolt cAMP PDE-en-

zimeket nyúltrombocitákból állítjuk elő, míg a patkányvese négy fő PD enzimét és a Ca/CAMP függő cGMP PDE (I frakciót) izoláljuk. Kísérleteket végzünk az úgynevezett szakaszos módszer módosításával [W. J. Thompson és M. M. Appleman (Biochem., 1979, 18, 5228)]. A teszteredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek hatásos és szelektív cGMP PDE-inhibitorok.

Trombocitaantiaggregációs hatás

Ezt a tulajdonságot a vegyület azon képességének meghatározásával becsüljük meg, hogy gátolja in vitro a trombocitaaggregációt, melyet a trombocitaaktiváló faktor idézett elő (PAF), és hogy fokozza-e a trombocitaantiaggregációs hatást in vitro a guanilat-cikláz, például nitroprusside és EDRF esetében. A mosott trombocitákat lényegében J. F. Mustard és társai [Methods in Enzymol., 1989, 169, 3] módszerével állítjuk elő, és az aggregációt standard turbidimetriás technikával határozzuk meg G. V. R. Born, J. Physiol. (Lond), 1962, 162, 67. oldal szerint.

Vérnyomáscsökkentő hatás

Ezt a vegyületek intravénás vagy orális módon történő adagolása után határozzuk meg, az adagolás spontán magas vérnyomású patkányokon történik. A vérnyomást vagy a tudatos, vagy az elkábított állatok nyaki verőereibe ültetett kanül segítségével regisztráljuk.

Gyógyászati és megelőzési célokra angina, magas vérnyomás, vértolulósos szívelégtelenség esetén a humán orális dózis általában 4–800 mg/nap egy 70 kg-os átlagos felnőtt páciensre vonatkoztatva. Így egy tipikus felnőtt páciens esetében a tabletták vagy kapszulák 2–400 mg hatóanyagot tartalmaznak megfelelő gyógyászatilag elfogadható közeg vagy hordozó jelenlétében, egyszeri vagy többszöri dózisban történő adagolás céljából naponta vagy többször egy nap. Az intravénás bukkális szublingvális adagolású dózisok rendszerint 1–400 mg/dózis között vannak, a gyakorlatban az orvos határozza meg a dózistartományokat, melyek az egyes páciensek szempontjából koruk, testsúlyuk és reakciójuk szempontjából a legelőnyösebbek. A fenti dózisok az átlagos esetnek felelnek meg, de lehetnek olyan egyedi esetek, ahol a dózissal nagyobb vagy alacsonyabb tartományokat kell említeni.

Humán felhasználásra az (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy általában gyógyászatilag alkalmas hordozókkal összekeverve, mely hordozókat az adagolás módja és a gyógyászati gyakorlat szerint választjuk meg. Így például adagolhatók orálisan, bukkálisan, szublingválisan, segédanyagokat tartalmazó tabletták formájában, és ezek a segédanyagok lehetnek keményítő vagy laktóz, vagy kapszula, vagy ovulák formájában önmagukban vagy más segédanyagokkal összekeverve, vagy elixírek, vagy ízesítő- vagy színezőanyagokat tartalmazó szuszpenziók formájában. A vegyületeket injektálhatjuk parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután vagy intrakoronárián. Parenterális adagolásnál a legjobb alkalmazási forma a steril vizes oldat, mely más anyagokat, például elegendő só-t vagy glükózt tartalmazhat ahhoz, hogy az oldat a vérral izotóniás legyen.

A találmány szerint gyógyászati készítményeket is előállítunk, melyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, különösen angina, magas vérnyomás és vértolulósos szívelégtelenség kezelésére humán pácienseknél.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat gyógyszerként alkalmazhatjuk, ahol a kezelendő betegségek stabil vagy instabil variáns (Prinzmetal) angina, magas vérnyomás, vértolulósos szívelégtelenség, atheroszklerózis, szélütés, perifériás érbetegség, csökkent véreredényátöngös, például poszt-PTCA, krónikus asztma, bronchitis, allergiás asztma, allergiás nátha, glaukóma vagy rendellenes bélmozgással kapcsolatos betegségek, például IBS.

IN VITRO GÁTLÁSI ADATOK

Kalcium/Calmodulin (Ca/CAM) közötti szelektivitás – független cGMP PDE és cGMP-gátolt cAMP PDE

Példa	IC ₅₀ (nM) vagy % aktivitás 10 ⁻⁴ -nél	
	cGMP	cAMP
9	2,1	34,000
10	5,7	46% @ 10 ⁻⁴ M
11	1,9	62,000
12	3,6	65,000
13	11	37% @ 10 ⁻⁴ M
14	1,9	41% @ 10 ⁻⁴ M
15	1,1	19,000
16	11	49,000
17	92	43% @ 10 ⁻⁴ M
21	2,5	32% @ 10 ⁻⁴ M
22	0,51	41,000
28	1,0	NT
32	62	44 @ 10 ⁻⁴ M
33	130	41% @ 10 ⁻⁴ M
34	17	46% @ 10 ⁻⁴ M
41	7,5	100,000
48	55	16% @ 10 ⁻⁴ M
48a	300	14% @ 10 ⁻⁴ M
57	4	23,000
58	2,2	25,000

NT=nem teszteltük

A vegyületek előállításának további részleteit a következő példákkal szemléltetjük. A vegyületek tisztaságát rutinellenőrizzük Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ lemezek alkalmazásával vékonyréteg-kromatográfián követjük nyomon. Az ¹H-nukleáris mágnesesrezonancia-színképet Nicolet QE-300 spektrométerrel regisztráltuk,

és mindegyik esetben a megfelelő javasolt szerkezetnek feleltek meg.

1. példa

1-Metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észter

24,1 g, 0,132 mol Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568 szerint előállított 3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észter és 16,8 g, 0,133 mol dimetil-szulfát elegyét 90 °C-ra melegítjük 2,5 óra hosszat. Az elegyet feloldjuk diklór-metánban, és az oldatot nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist eltávolítjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva szilárd anyagot kapunk. 300 g szilikagélén kromatografáljuk, diklór-metánnal eluáljuk, és 20,4 g, 79% szintelen olaj formájában kapjuk a terméket. $R_f=0,8$ (szilícium-dioxid, diklór-metán, metanol, ecetsav=80:20:1).

2. példa

1-Metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

20,2 g, 0,10 mol 1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észtert 50 ml, 0,30 mol 6 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendálunk. Az elegyet 2 óra hosszat melegítjük 80 °C-ra, majd 50 ml vízzel hígítjuk, és 25 ml koncentrált sósavval megsavanyítjuk. Leszűrve kapjuk a cím szerinti karbonsavat halványbarna kristályok formájában, 12,3 g mennyiségben, 71%-os termeléssel.

Olvadáspont: 150–154 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{12}N_2O_2$ képletre számítva:

számított: C%=57,13, H%=7,19, N%=16,66;

talált: C%=56,99, H%=7,25, N%=16,90.

3. példa

1-Metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

12,1 g, 0,072 mol 1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat adagonként hozzáadunk 13 ml oleum és 11 ml füstölő salétromsav elegyéhez, és a hőmérsékletet 60 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egész éjjel melegítjük 60 °C hőmérsékleten, majd szobahőmérsékletre hűtjük, majd jégre öntjük. A csapadékot leszűrve nitro-pirazolt kapunk fehér szilárd anyag formájában 11,5 g mennyiségben 75%-os termeléssel.

Olvadáspont: 124–127 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{11}N_3O_4$ képletre számítva:

számított: C%=45,57, H%=5,20, N%=19,71;

talált: C%=45,43, H%=5,22, N%=19,42.

4. példa

1-Metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

11,3 g, 0,053 mol 1-metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat 50 ml tionil-kloridhoz adunk, és a kapott elegyet 3 óra hosszat melegítjük visszafolyatásig. Az elegyet lehűtjük, és a tionil-klorid-felesleget vákuumban lepároljuk. Az olajos maradékot 50 ml acetóban oldjuk, és az oldatot óvatosan hozzáadjuk 50 g jég és 50 ml koncentrált vizes ammónium-hidroxid-oldat elegyéhez. A csapadékot leszűrve a pirazol-karboxamidot halványsárga szilárd anyag formájában kapjuk 8,77 g mennyiségben, 78%-os termeléssel.

Olvadáspont: 141–143 °C.

Elemanalízis a $C_8H_{12}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=45,28, H%=5,70, N%=26,40;

talált: C%=45,22, H%=5,71, N%=26,12.

5. példa

4-Amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

3,45 g, 16,2 mmol 1-metil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot és 18,4 g, 81 mmol ón-klorid-dihidrátot etanolban szuszpendálunk, és az elegyet refluxig melegítjük 2 óra hosszat. A kapott oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, pH 9-re lúgosítjuk, 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával, és háromszor 150 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumot egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve amino-pirazolt kapunk, fehéres szilárd anyag formájában, 2,77 g mennyiségben, 94%-os termeléssel.

Olvadáspont: 98–101 °C

Elemanalízis a $C_8H_{14}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=52,73, H%=7,74, N%=30,75;

talált: C%=52,84, H%=7,81, N%=30,38;

6. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

6,1 g, 33 mmol 2-etoxi-benzoil-klorid 50 ml diklór-metános oldatát hozzáadjuk 3 g, 16,4 mmol 4-amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid, 0,02 g, 0,164 mmol 4-dimetil-amino-piridin és 3,34 g, 33 mmol trietil-amin 50 ml diklór-metánnal készített kevert oldatához 0 °C hőmérsékleten. A kapott elegyet szobahőmérsékletre engedjük melegedni, és még 2 óra hosszat keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 250 ml diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyében feloldjuk, majd az oldatot 100 ml 1 n sósavval mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyersanyagot 200 g szilikagélén kromatografáljuk, diklór-metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluálva rózsaszín szilárd anyagot kapunk, melyet etil-acetát és hexán elegyből kristályosítunk, így 2,2 g, 40% pirazol-5-karboxamidot kapunk halvány rózsaszín, szilárd anyag formájában, amely 153–155 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{17}H_{22}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=61,80, H%=6,71, N%=16,96;

talált: C%=61,66, H%=6,77, N%=16,95.

7. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

223 g, 0,676 mol 4-(2-etoxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot részletekben hozzáadunk 54 g, 1,35 mol nátrium-hidroxid és 224 ml 30%-os hidrogén-peroxid 2000 ml vízzel készített oldatához. Hozzáadunk 700 ml etanolt, és a kapott elegyet refluxig melegítjük 2,5 óra hosszat, majd lehűtjük, végül vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 380 ml 2 n sósavval kezeljük külső hűtés közben, és az elegyet 1×700 ml és 3×200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egymás után 3×400 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal és 300 ml telített

sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1000 g szilikagélén a maradékot kromatografáljuk, és eluálószerként metanolt használunk diklór-metánban, melynek gradiense 0–1%, majd a nyersterméket 300 ml éterrel eldörzsölve 152,2 g, 72% színtelen, szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont: 143–146 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{20}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=65,36, H%=6,45, N%=17,94;

talált: C%=65,56, H%=6,44, N%=18,14.

8. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

10 g, 32,1 mmol 5-(2-etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ont hozzáadunk részletekben 20 ml klór-szulfonsavhoz 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában. Egész éjjel keverjük, majd az oldatot óvatosan 150 ml jeges vízhez adjuk, és a vizes elegyet 4 × 100 ml diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyével extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a kívánt szulfonil-kloridot szilárd, fehér anyag formájában kapjuk 12,8 g mennyiségben, 97%-os termeléssel.

Olvadáspont: 179–181 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{18}ClN_4O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=49,70, H%=4,66, N%=13,64;

talált: C%=50,07, H%=4,71, N%=13,29.

9. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-karbamoil-piperidino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

703 mg, 5,50 mmol 4-karbamoil-piperidint hozzáadunk 750 mg, 1,80 mmol 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on 50 ml etanollal készített kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten. A kapott elegyet 4 napig keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml diklór-metán és metanol 9:1 arányú elegyében, és az oldatot 100 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist 3 × 100 ml diklór-metán és metanol elegyével tovább extraháljuk, és az összes szerves frakciót egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva szilárd anyagot kapunk. Metanol és dimetil-formamid elegyből kristályosítva kapjuk a cím szerinti szulfonamidot fehér színű szilárd anyag formájában 446 mg mennyiségben, 49%-os termeléssel.

Olvadáspont: 247–276 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{29}N_6O_5S$ képletre számítva:



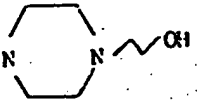
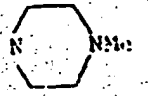
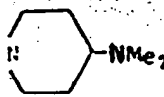
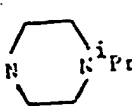
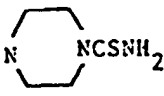
számított: C%=55,08, H%=5,83, N%=16,75;

talált: C%=55,36, H%=6,01, N%=16,65.

10–14. példák

A következő vegyületeket a 9. példa szerinti módszerrel állítjuk elő a megfelelő amin alkalmazásával.

(IA) általános képletű vegyületek

A példa száma		Hozam (%)	Olvadáspont (°C)	Analízis, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
10.		51	161–162	54,82 (54,77)	6,13 6,13	17,95 18,25)
11.		79	194–196	54,63 (54,75)	6,47 6,39	16,50 16,65)
12.		88	187–189	55,61 (55,68)	6,23 6,37	17,74 17,71)
13.		21	187–188	57,48 (57,35)	6,74 6,82	16,47 16,72)
14.		74	209–212	57,64 (57,35)	6,66 6,82	16,81 16,72)
15.		18	229–230	51,25 (50,85)	5,55 5,63	18,92 18,87)

16. példa

5-(2-Etoxi-5-[4-(metil-tio-imidoil)-piperazino-szulfonil]-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodid

0,78 g, 1,5 mmol 5-[2-etoxi-5-(4-tiokarbamoil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, 426 mg, 3 mmol metil-jodid és 20 ml metanol elegyet 2 óra hosszat keverjük visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk lehűlni. A kapott fehér, szilárd anyagot leszűrjük, és etil-acetát és metanol elegyből kristályosítjuk, 0,70 g, 71% színtelen kristályt kapunk.

Olvadáspont: 227–228 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{31}N_7O_4S_2 \cdot HJ$ képletre számítva:
számított: C%=41,75, H%=4,88, N%=14,82;
talált: C%=41,43, H%=4,79, N%=14,42.

17. példa

5-(2-Etoxi-5-[4-(metil-amidino)-piperazino-szulfonil]-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodid

0,5 g, 0,75 mmol 5-{2-Etoxi-5-[4-(metil-tio-imidoil)-piperazino-szulfonil]-fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-hidrojodidot hozzáadunk 20 ml 33%-os metil-amin etanolos oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot éterrel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot 10 g szilikagélén kromatografáljuk, és 0–4%-os gradiensű metanol diklór-metános oldatát használjuk eluálószerként, majd a nyerterméket éterrel eldörzsöljük, és halványbarna port kapunk. Etil-acetát/metanol elegyből kristályosítva a cím szerinti vegyületet színtelen kristályok formájában kapjuk 112 mg mennyiségben, 23% termeléssel.

Olvadáspont: 253–255 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{32}N_8O_4S \cdot HJ$ képletre számítva:
számított: C%=42,86, H%=5,16, N%=17,39;
talált: C%=42,90, H%=5,09, N%=17,41.

18. példa

1-Metil-4-(2-n-propoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

Az amidot 2-n-propoxi-benzoil-kloridból állítjuk elő a 6. példa szerinti eljárással, és 63% rózsaszín, szilárd anyag formájában kapjuk, amely 148–149 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{18}H_{24}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=62,77, H%=7,02, N%=16,27;
talált: C%=62,97, H%=7,00, N%=16,29.

19. példa

1-Metil-5-(2-n-propoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,34 g, 0,99 mmol 1-metil-4-(2-n-propoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidot hozzáadunk 1 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldat, 0,54 g, 3,92 mmol kálium-karbonát, 10 ml víz és 5 ml etanol kevert elegyéhez. Az elegyet reflux alatt melegítjük 38 óra hosszat, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml vízben

szuszpendáljuk, majd az elegyet 2 n sósavval megsavanyítjuk, és 3 × 20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 6 g szilikagélén kromatografáljuk, és metanol és diklór-metán 0,0–1,0%-os gradiensű elegyével eluáljuk. Olajat kapunk, majd éterrel eldörzsölve a kívánt terméket fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 0,19 g mennyiségben, 59%-os termeléssel.

10 Olvadáspont: 111–114 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{22}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=66,23, H%=6,80, N%=17,17;
talált: C%=66,26, H%=6,92, N%=17,15.

20. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on
Ezt a szulfonil-kloridot 5-(2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-ból állítjuk elő a 8. példa szerint, és 92%-os termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk.

Elemanalízis a $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=50,88, H%=4,98, N%=13,19;
talált: C%=51,26, H%=5,02, N%=12,90.

21. példa

1-Metil-5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

30 A szulfonamidot piperazinból és 5-(5-klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból kapjuk a 9. példa szerint, és 70%-os termeléssel kapjuk fehér, szilárd anyag formájában.

35 Olvadáspont: 185–186 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=55,67, H%=6,37, N%=17,71;
talált: C%=56,17, H%=6,38, N%=17,65.

40

22. példa

5-[5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

45 A szulfonamidot N-(2-hidroxi-etil)-piperazinból és 5-(5-klór-szulfonil-2-n-propoxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 9. példa szerint, és színtelen tűk formájában kapjuk 66%-os termeléssel.

Olvadáspont: 158–159 °C.

50 Elemanalízis a $C_{24}H_{34}N_6O_5S$ képletre számítva:

számított: C%=55,58, H%=6,61, N%=16,20;
talált: C%=55,83, H%=6,58, N%=16,13.

23. példa

4-(2-Allil-oxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

55 3,93 g, 0,02 mol 2-allil-oxi-benzoil-klorid 20 ml diklór-metános oldatát hozzáecsepegtetjük 3,64 g, 0,02 mol 4-amino-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid 50 ml piridinnel készített kevert parciális oldatához, és a kapott

elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel száraz atmoszférában keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 50 ml diklór-metánnal és 50 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kimerítően extraháljuk további diklór-metánnal. Az egyesített szerves oldatokat 3×30 ml 2 mólos sósavval és 1×30 ml telített sóoldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Szűrés és a szűrlet vákuumban történő bepárlása után a nyerstermék etil-acetátból kristályosítjuk és 4,525 g, 66% cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 132–134 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{22}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=63,14, H%=6,48, N%=16,36;

talált: C%=63,49, H%=6,42, N%=16,33.

24. példa

5-(2-Allil-oxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

1,2 g, 0,0035 mol 4-(2-allil-oxi-benzamido)-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid, 0,70 g, 0,018 mol nátrium-hidroxid, 34 ml víz és 8 ml etanol elegyét 5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Hűtés után az oldatot etil-acetáttal kimerítően extraháljuk, majd az egyesített extraktumokat 30 ml telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban bepárolva nyerstermékot kapunk, melyet etil-acetát és hexán elegyből kristályosítunk. Ily módon 0,476 g, 37% cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 116–119 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{20}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=66,65, H%=6,21, N%=17,27;

talált: C%=67,00, H%=6,21, N%=17,23.

25. példa

5-(2-Hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,25 g, 0,0008 mol 5-(2-allil-oxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, 0,145 g, 0,0015 mol fenol, 0,131 g, 0,0015 mol piperidin és 0,046 g, 0,0004 mol tetrakis(trifenil-foszfín)-paládium(O) 5 ml abszolút etanollal készített elegyét egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban. Az elegyet hagyjuk lehűlni, az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 40 ml etil-acetátban feloldjuk. Az oldatot 3×10 ml vízzel, 3×10 ml 1 mólos sósavval és 1×10 ml telített sóoldattal mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, nyerstermékot kapunk. 0,021 g, 10% cím szerinti fenolt kapunk dietil-éteres eldörzsölés és etil-acetát és pentán elegyből történő kristályosítás után.

Olvadáspont: 233–238 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{16}N_4O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=63,36, H%=5,67, N%=19,71;

Talált: C%=63,17, H%=5,65, N%=19,52.

26. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,239 g, 0,00084 mol 5-(2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on hozzáadunk részletekben 3 ml kevert klór-szulfonsavhoz nitrogén atmoszférában, és 0 °C-ra hűtjük az elegyet. A kapott mélypiros oldatot szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet cseppenként óvatosan hozzáadjuk jég és víz elegyéhez, így barna, szilárd anyagot kapunk. Ez utóbbi elegyet 3×30 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepárolva 0,24 g, 75% barna, szilárd anyagot kapunk. Ezt további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

$R_f=0,3$ (szilícium-dioxid, diklór-metán, metanol: 95:5).

27. példa

5-[2-Hidroxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,235 g, 0,0006 mol 5-(5-klór-szulfonil-2-hidroxi-fenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és 0,5 ml, 0,0045 mol N-metil-piperazin 40 ml etanollal készített oldatát 18 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 40 ml etil-acetát és 40 ml víz elegyével kirázzuk. A finom csapadékot leszűrjük, vízzel, majd etil-acetáttal mossuk, és etil-acetát és dimetil-formamid elegyből kristályosítjuk. 0,26 g, 49% cím szerinti vegyületet kapunk fehéres színű por formájában.

Olvadáspont: 283–284 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{26}N_6O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=53,80, H%=5,87, N%=18,82;

talált: C%=53,53, H%=5,89, N%=18,40.

28. példa

5-[Allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

0,02 ml, 0,00023 mol allil-bromidot hozzáadunk 0,103 g, 0,00023 mol 5-[2-hidroxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és 0,032 g, 0,00023 mol kálium-karbonát 10 ml 2-butanollal készített kevert szuszpenziójához, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 8 óra hosszat melegítjük. Hűtés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 20 ml vízben szuszpendáljuk. A vizes szuszpenziót 3×20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szűrés után vákuumban bepárolva olajat kapunk. 2 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 0–3% gradiensű metanol diklór-metános oldatát használjuk. Vákuumban a megfelelő frakciókat lepárolva félig szilárd anyagot kapunk, melyet feloldunk acetóban, és vákuumban bepárolva 0,011 g, 10% cím szerinti vegyületet kapunk, amely 151–153 °C hőmérsékleten olvad.

$R_f=0,5$ (szilícium-dioxid, diklór-metán, metanol: 95:5),

60 m/e 487 ($M^+ + 1$).

29. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1,3-dimetil-pirazol-5-karboxamid

Az amidot 4-amino-1,3-dimetil-pirazol-5-karboxamidból állítjuk elő (előállítás a J. Med. Chem. 1987, 30, 91 szakirodalmi helyen leírtak szerint történik). A 6. példa szerint járunk el, és 81% fehér, szilárd anyagot kapunk, amely 178–181 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{15}H_{18}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=59,59, H%=6,00, N%=18,53

talált: C%=59,89, H%=6,05, N%=18,44.

30. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

1,6 g, 5,29 mmol 4-(2-etoxi-benzamido)-1,3-dimetil-pirazol-5-karboxamidot hozzáadunk 50 g polifoszorsavhoz, és az elegyet 6 óra hosszat melegítjük 140 °C-ra. Az oldatot lehűtjük, 100 ml jeges vízbe öntjük, majd az elegyet 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és 3×100 ml diklór-metánal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk diklór-

metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluálva. A nyersteget vizet etanolból kristályosítjuk, és a cím szerinti vegyületet színtelen szilárd anyag formájában kapjuk.

5 Olvadáspont: 201–204 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{16}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=63,36, H%=5,67, N%=19,71

talált: C%=63,43, H%=5,57, N%=19,35.

31. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

Ezt a szulfonil-kloridot a 8. példa szerint állítjuk elő 5-(2-etoxi-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on-ból, és kvantitatív termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk.


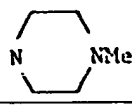
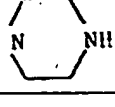
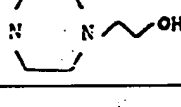
$R_f=0,3$ (szilícium-dioxid:éter).

További tisztítás nélkül használjuk fel.

32–34. példák

A következő vegyületeket 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő, valamint a megfelelő aminből a 9. példa szerint.

(1B) általános képletű vegyületek

A példa száma		Hozam (%)	Olvadáspont (°C)	Analízis, % (számított értékek zárójelben)		
				C	H	N
32.		68	225–226	53,88 (53,79)	5,81 5,87	18,42 18,87)
33.		68	240–242	53,07 (52,76)	5,77 5,59	19,27 19,43)
34.		62	228–229	53,23 (52,93)	5,87 5,92	17,72 17,63)

35. példa

4-Nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

A Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 1568 szerint előállított 3-n-propil-pirazol-5-karbonsavat a 3. példa szerint nitráljuk, és a cím szerinti vegyületet színtelen, szilárd anyag formájában kapjuk 75%-os termeléssel.

Olvadáspont: 169–173 °C.

Elemanalízis a $C_7H_9N_3O_4$ képletre számítva:

számított: C%=42,21, H%=4,55, N%=21,10;

talált: C%=42,35, H%=4,56, N%=21,07.

36. példa

4-Nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

7,8 g, 39,2 mmol 4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav és 35 ml tionil-klorid elegyét 3 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert vá-

kuumban lepároljuk, a szilárd maradékot részletekben 40 ml vizes ammónium-hidroxid-oldathoz adjuk 0 °C hőmérsékleten. Az elegyet ezután 60 ml vízzel hígítjuk, és 3×100 ml 9:1 arányú diklór-metán:metanol eleggyel extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítva 1 g, 13% színtelen szilárd karboxamidot kapunk.

Elemanalízis a $C_7H_{10}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=42,42, H%=5,09, N%=28,27;

55 talált: C%=42,35, H%=5,01, N%=28,38.

37. példa

4-Amino-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

198 mg, 1,0 mmol 4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid 5 ml metanolos oldatát hozzácsépegtetjük

113 mg, 2,97 mmol nátrium-bór-hidrid, 5 mg 10 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 3 ml víz elegyéhez. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, leszűrjük, az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetát/metanol elegyből kristályosítva a cím szerinti vegyületet fehéres, szilárd anyag formájában kapjuk 61 mg mennyiségben, 36%-os termeléssel.

Olvadáspont: 196–201 °C.

$R_f=0,4$ (szilícium-dioxid, diklór-metán, metanol, ammónium-hidroxid=90:10:1)

Elemanalízis a $C_7H_{12}N_4O$ képletre számítva:

számított: C%=49,98, H%=7,19, N%=33,31;

talált: C%=48,96, H%=6,98, N%=32,08.

38. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot a 6. példa szerint 4-amino-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból kapjuk 64%-os termeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 209–211 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{20}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=60,74, H%=6,37, N%=17,71;

talált: C%=60,73, H%=6,41, N%=17,80.

39. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet a 30. példa szerint kapjuk 4-(2-etoxi-benzamido)-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból 16%-os termeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 199–201 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{18}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=64,41, H%=6,08, N%=18,78;

talált: C%=64,44, H%=6,19, N%=18,44.

40. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonil-kloridot 5-(2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 8. példa szerint, 78%-os kitermeléssel, fehér, szilárd anyag formájában.

$R_f=0,25$ (szilícium-dioxid, éter).

További tisztítás nélkül használjuk fel.

41. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-metil-piperazino)-szulfonil-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 9. példa szerint, és 70% fehéres, szilárd anyagot kapunk, amely 236–239 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_6O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=54,76, H%=6,13, N%=18,25;

talált: C%=54,84, H%=6,27, N%=18,10.

42. példa

3-Bróm-metil-5-klór-1-metil-4-nitro-pirazol

10,7 g, 60 mmol N-bróm-szukcinimidet hozzáadunk 8,78 g, 50,0 mmol 5-klór-1,3-dimetil-4-nitropirazol 100 ml szén-tetrakloriddal készített oldatához, és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt melegítjük, miközben 150 wattos wolfráms lámpával 3 napig besugározzuk látható fénnel. A reakció alatt intervallumonként 6×50 mg benzoil-peroxid-mennyiségeket adunk hozzá. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, és diklór-metán és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a bromidot 8 g, 63% fehéres, szilárd anyag formájában kapjuk, amely 80–82 °C hőmérsékleten olvad.

15 Elemanalízis a $C_5H_3BrClN_3O_2$ képletre számítva:

számított: C%=23,60, H%=1,98, N%=16,51;

talált: C%=23,95, H%=2,05, N%=16,31.

43. példa

5-Klór-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazol

5,0 g, 19,6 mmol 3-bróm-metil-5-klór-1-metil-4-nitropirazol 50 ml metanos oldatát 5,75 g, 33,8 mmol ezüst-nitráttal kezeljük, és az elegyet 2 óra hosszat melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetáttal és 50 ml vízzel kirázzuk, és a vizes fázist további 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Szilikagélén kromatografáljuk, diklór-metán és metanol 97:3 arányú elegyével eluáljuk, és a cím szerinti pirazolt 1,6 g, 40% fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

Olvadáspont: 59–63 °C.

Elemanalízis a $C_6H_8ClN_3O_3$ képletre számítva:

35 számított: C%=35,05, H%=3,92, N%=20,44;

talált: C%=34,65, H%=3,83, N%=20,05.

44. példa

5-Ciano-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitro-pirazol

40 205 mg, 1 mmol 5-klór-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitropirazol, 130 mg, 2 mmol kálium-cianid és 10 mg 18-korona-6 2 ml acetonitriles oldatát egész éjjel visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 20 ml etil-acetáttal és 20 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szilikagélén kromatografáljuk etil-acetát és pentán 1:1 arányú elegyével eluálva. A nyers-terméket éterrel eldörzsölve 38 mg, 19% sárga, szilárd anyagot kapunk, amely 48–50 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_7H_8N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=42,86, H%=4,11, N%=28,56;

talált: C%=42,89, H%=4,15, N%=28,78.

45. példa

4-Amino-5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-pirazol

A cím szerinti vegyületet az 5. példa szerint állítjuk elő 5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-4-nitropirazolból és 68% fehéres színű, szilárd anyagot kapunk, amely 82–84 °C hőmérsékleten olvad.

Elemanalízis a $C_7H_{10}N_4O$ képletre számítva:

számított: C%=50,59, H%=6,07, N%=33,72;

talált: C%=50,81, H%=6,13, N%=33,94.

46. példa

5-Ciano-4-(2-etoxi-benzamido)-3-metoxi-metil-1-metil-pirazol

A cím szerinti vegyületet a 6. példa szerint állítjuk elő 4-amino-5-ciano-3-metoxi-metil-1-metil-pirazolból, és 61%-os termeléssel fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

Olvadáspont: 103–105 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{18}N_4O_3$ képletre számítva: A

számított: C%=61,13, H%=5,77, N%=17,83;

talált: C%=61,21, H%=5,98, N%=17,80.

47. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-3-metoxi-metil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet a 7. példa szerint állítjuk elő 5-ciano-4-(2-etoxi-benzamido)-3-metoxi-metil-1-metil-pirazolból az 5-primer amid-származék in situ képzésével, és 38%-os termeléssel fehér, szilárd anyagot kapunk, amely 160–161 °C-on olvad.

Elemanalízis a $C_{16}H_{18}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=61,13, H%=5,77, N%=17,83;

talált: C%=61,35, H%=5,75, N%=17,98.

48. példa

3-Metoxi-metil-1-metil-5-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on és 3-hidroxi-metil-1-metil-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

470 mg, 1,50 mmol 5-(2-etoxi-fenil)-3-metoxi-metil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on 3 ml klór-szulfonsavban oldunk 0 °C hőmérsékleten. Az oldatot 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd óvatosan hozzáadjuk 50 ml jeges vízhez. A kapott oldatot telített nátrium-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd 2 × 50 ml diklór-metán és metanol 20:1 arányú elegyével extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban bepároljuk, a maradékot feloldjuk 5 ml etanolban, és az oldatot 450 mg, 4,5 mmol N-metil-piperazinnal kezeljük. 1 óra múlva szobahőmérsékleten az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, diklór-metán, metanol és vizes ammónium-hidroxid-oldat 90:10:1 térfogatarányú elegyével eluáljuk. A metoxi-metil-származék nyersteinek etil-acetáttal eldörzsölve a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 49 mg mennyiségben, 7%-os termeléssel.

Olvadáspont: 198–199 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{28}N_6O_5S$ képletre számítva:

számított: C%=52,93, H%=5,92, N%=17,64;

talált: C%=52,94, H%=6,04, N%=17,67.

A kromatográfia és az etil-acetát és metanol elegyből történő kristályosítás után izolálunk 3-hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-2-etoxi-fenil]-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(48a jelű vegyület) is fehér, szilárd anyag formájában 51 mg mennyiségben, 7%-os termeléssel. Olvadáspont: 209–210 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{26}N_6O_5S$ képletre számítva:

5 számított: C%=51,94, H%=5,67, N%=18,17;

talált: C%=51,94, H%=5,77, N%=18,05.

49. példa

1-Etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észter

Ezt a pirazolt 3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észterből és dietil-szulfáttól állítjuk elő az 1. példa szerint szintelen olaj formájában, 72%-os termeléssel. $R_f=0,5$ (szilícium-dioxid; etil-acetát, hexán: 1:1).

50. példa

1-Etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

Ezt a karbonsavat 1-etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav-etil-észterből kapjuk a 2. példa szerint halványbarna szilárd anyag formájában, 89%-os kitermeléssel. Olvadáspont: 73–77 °C.

Elemanalízis a $C_9H_{14}N_2O_2$ képletre számítva:

számított: C%=59,32, H%=7,74, N%=15,37;

talált: C%=58,62, H%=7,69, N%=15,23.

51. példa

1-Etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsav

A cím szerinti vegyületet 1-etil-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavból kapjuk a 3. példa szerint szintelen, szilárd anyag formájában, 96%-os kitermeléssel.

30 Olvadáspont: 120–123 °C.

Elemanalízis a $C_9H_{13}N_3O_4$ képletre számítva:

számított: C%=47,57, H%=5,77, N%=18,49;

talált: C%=47,61, H%=5,81, N%=18,54.

52. példa

1-Etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot 1-etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karbonsavból kapjuk a 4. példa szerint fehér, szilárd anyag formájában 86%-os kitermeléssel.

40 Olvadáspont: 119–120 °C.

Elemanalízis a $C_9H_{14}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=47,78, H%=6,24, N%=24,77;

talált: C%=47,38, H%=6,18, N%=24,34.

53. példa

4-Amino-1-etil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti vegyületet 1-etil-4-nitro-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból kapjuk az 5. példa szerint fehér, szilárd anyag formájában 100%-os termeléssel.

Olvadáspont: 93–97 °C.

Elemanalízis a $C_9H_{16}N_4O$ képletre számítva:

számított: C%=55,08, H%=8,22, N%=28,55;

talált: C%=55,17, H%=8,34, N%=28,93.

54. példa

4-(2-Etoxi-benzamido)-1-etil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamid

A cím szerinti amidot 4-amino-1-etil-3-n-propil-pirazol-5-karboxamidból és 2-etoxi-benzil-kloridból kap-

jük a 6. példa szerint, szilárd, szintelen anyag formájában 73%-os termeléssel.

Olvadáspont: 139–141 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{24}N_4O_3$ képletre számítva:

számított: C%=62,77, H%=7,02, N%=16,27;

talált: C%=63,03, H%=7,15, N%=16,50.

55. példa

5-(2-Etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet 4-(2-etoxi-benzamido)-1-etil-3-n-propil-pirazolo-5-karboxamidból kapjuk a 7. példa szerint szintelen, szilárd anyag formájában 46%-os termeléssel.

Olvadáspont: 112–114 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{22}N_4O_2$ képletre számítva:

számított: C%=66,23, H%=6,79, N%=17,17;

talált: C%=66,59, H%=6,85, N%=17,26.

56. példa

5-(5-Klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti vegyületet 5-(2-etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból kapjuk a 8. példa szerint, és 86%-os termeléssel metilén-klorid-szolvát formájában állítjuk elő. Olvadáspont: 170–172 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S \cdot 1/6 CH_2Cl_2$ képletre számítva:

számított: C%=49,70, H%=4,90, N%=12,77;

talált: C%=49,82, H%=4,84, N%=12,77.

57. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból és N-metil-piperazinnál kapjuk a 9. példa szerint szintelen, szilárd anyag formájában 43%-os termeléssel.

Olvadáspont: 160–162 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{32}N_6O_4S$ képletre számítva:

számított: C%=56,54, H%=6,60, N%=17,20;

talált: C%=57,24, H%=6,17, N%=16,83.

$R_f=0,35$ (szilícium-dioxid; diklór-metán:metanol=9:1).

58. példa

5-[2-Etoxi-5-[1-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-fenil]-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

A cím szerinti szulfonamidot 5-(5-klór-szulfonil-2-etoxi-fenil)-1-etil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onból és N-(2-hidroxi-etil)-piperazinnál kapjuk a 9. példa szerint szintelen, szilárd anyag formájában 88%-os termeléssel.

Olvadáspont: 191–193 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{34}N_6O_5S$ képletre számítva:

számított: C%=55,58, H%=6,61, N%=16,20;

talált: C%=55,74, H%=6,55, N%=15,78.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirazolo-pirimidinonok – ahol R^1 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkil-

csoport, R^2 jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált 1–6 szénatomos alkil-

csoport, R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,

R^4 gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R^6)-piperazino-gyűrű,

R^5 jelentése hidrogénatom, NR^7R^8 , vagy $CONR^7R^8$ általános képletű csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxil-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, $CSNR^7R^8$ vagy $C(NH)NR^7R^8$ csoport;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport,

és a vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek –

R^1 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése adott esetben hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos alkenilcsoport,

R^4 gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N-(R^6)-piperazino-gyűrű,

R^5 jelentése hidrogénatom, NR^7R^8 vagy $CONR^7R^8$ általános képletű csoport,

R^6 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxil-(2–6 szénatomos alkil)-csoport, $CSNR^7R^8$ vagy $C(NH)NR^7R^8$ csoport;

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport –

és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fenti és Y jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R^4 , R^5 jelentése a fenti – reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott terméket gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk, vagy

b) egy (I') általános képletű fenolt – a képletben R^1 , R^2 , R^4 és R^5 jelentése a fenti – O-alkilezünk, és a kapott terméket kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, R^2 jelentése adott esetben hidroxil- vagy metoxicsoporthal szubsztituált

1–3 szénatomos alkilcsoport, R^3 2–3 szénatomos alkilcsoport vagy allilcsoport, R^4 gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, piperidino- vagy 4-N-(R^6)-piperazino-gyűrű, R^5 jelentése hidrogénatom, NR^7R^8 vagy $CONR^7R^8$; R^6 jelentése hidrogénatom,

1–3 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(2–3 szénatomos

alkil)-csoport, CSNR⁷R⁸ vagy C(NH)NR⁷R⁸; és R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹ jelentése metilcsoport, R² jelentése n-propil-csoport; R³ jelentése etil-, n-propil- vagy allilcsoport, R⁴ gyűrű a nitrogénatommal együtt, melyen keresztül kapcsolódik, 4-N-(R⁶)-piperazino-gyűrű, R⁵ jelentése hidrogénatom; R⁶ jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkil- vagy 2-hidroxi-etilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás

5-[2-allil-oxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-(piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazino-szulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5-{2-etoxi-5-[4-(2-propil)-piperazino-szulfonil]-fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on;

5. 1-metil-5-[5-(piperazino-szulfonil)-2-n-propoxi-fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on; és

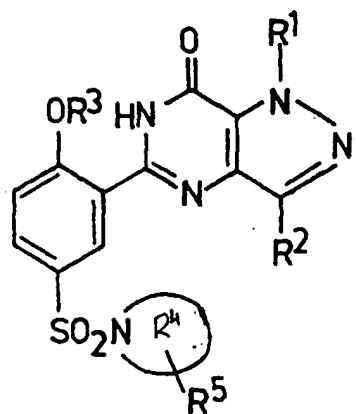
5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-szulfonil]-2-n-propoxi-fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

10 és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

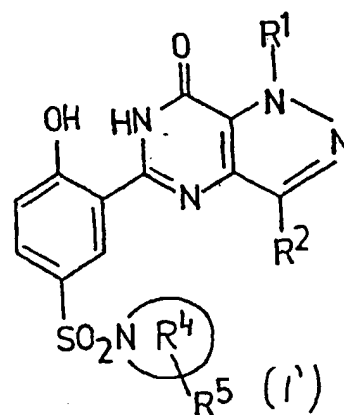
6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját – ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵ jelentése a 2. igénypontban megadott – gyógyászati lag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

7. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját tartalmazza.

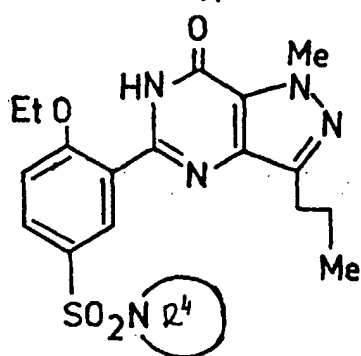
25



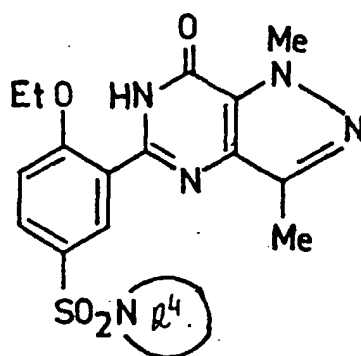
(I)



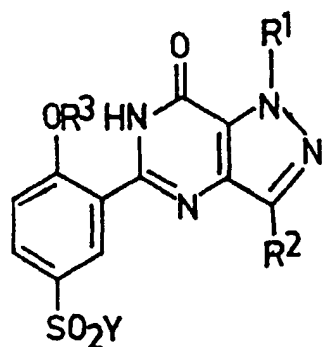
(I')



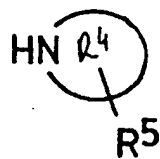
(IA)



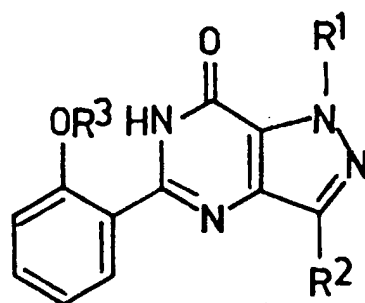
(IB)



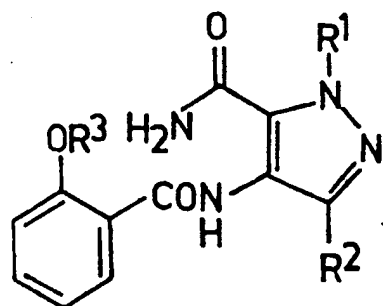
(II)



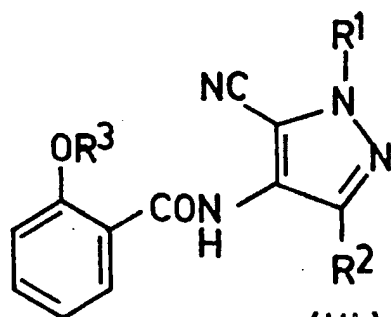
(III)



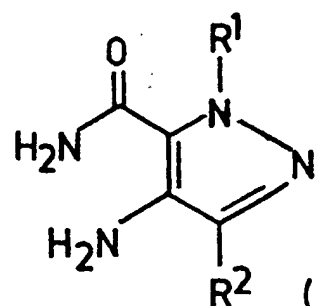
(IV)



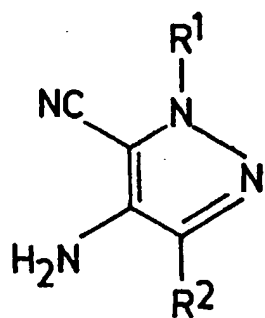
(V)



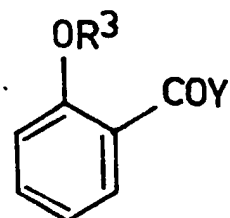
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)